Flash Notes

Pharmacology | Hormones (Thyroid hormones)

يبقى شكل الـعيان ايه ؟ myxedema فى الـ adults و Cretinism فى الـأطفالـ و لو حاجة فى الـ adults عنيفة أوى سميناها myxedema coma

كتاب الـقسم رجع تانى يتكلم عن الأدوية إنى بدى replacement therapy علشان أعوض نقص الـهرمون

1- Levothyroxine

فيه غلطة مطبعية وحشة أوى هو كاتب أول واحدة L-T4 و كاتب Liothyronine انت هتشطبها و تكتب Levothyroxine

كتاب الـقسم كاتبلك مزايا تقريبا 7 مزايا هو أكتر واحد بيستخدم علشان كذا و ده مهم لأنه هيجيلك give reason فكر بقى لما يقولك Levothyroxine is the drug of choice in hypothyroidism يبقى انت بتقول 7 حاجات

1- هو مكتوب أول ميزة فيهم **high stability** الـهرمون لما بتتحط فى الـهواء بيحصلها deiodination فدايما بتتحط فى ## dark

لو اتحطت فى ## dark تعيش كتير يبقى هى ليها high stability بشرط انها تكون محمية من الـضوء عن طريق الـ## dark

كان فى أدوية زمان لو اتعرضت للضوء تبوظ ؟

كل الـ catecholamine كان بيتحول لحاجة toxic اللـى هو adrenochrome فلازم ازازة غامقة و reducing agent و الكلام ده

2- **content uniformity** صعب شوية بس هو عايز يقولى ايه ؟ كمية الـهرمون فى الـ tablet محددة ثابتة صح ده بيقارن بإيه ؟ صح الـ animal هو كان مشكلته إيه ؟ بدى قرص مش عارف جواه هرمون قد ايه ده جواه هرمون و tissue و other protein فمكانش حجم الـهرمون أو كميته ثابتة , دلوقتى لما اتصنع فى مصانع الـأدوية بقيت عارف الـقرص ده فيه كمية محددة من الـ thyroid hormones

3- **lack of antigenicity** صح معادش antigenic , الـأولانى بتاع الـ animal هو اللـى كان antigenic

4- **low cost** رخيص طبعا مقارنة ب L-T3 و Liotrix أرخص شوية هو مش رخيص أوى و لا حاجة

5- **long t 1/2** فأقدر أديه مرة واحدة فى الـيوم الـميزة دى بتحسن الـ compliance الـعيان هيلتزم أوى

6- **easy monitoring in serum** يعنى ايه يعنى أنا بدى الـعيان الـ thyroid hormones كـ replacement therapy لو إديتها جرعة زيادة ممكن يقلبها من hypo لـ hyper فممكن ان أنا اتابع الـعيان بإنى أقيس مستوى الـ thyroid hormones فى الـ blood

الـ T4 قياسه سهل و مبيعلاش أوى زى الـ T3 ممكن يعلى مرة واحدة لكن كونه انه سهل إنى أتابعه بالـتحاليل

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

ميزة فيه

7- لما اديت T4 كإنى اديت T3 , T4 ليه ؟
T4 هيشتغل و جزء كبير منه هيتحول ل T3 by peripheral deiodination

ده بالنسبة للمزايا

هو مش مكتوب عيوب بس فيه عيب مهم أوى

قلناه من شوية فى الإمتصاص
1- هو امتصاصه أقل بشوية و بيتأثر بالـ GIT content بالذات # و الحديد و # علشان كده بيتاخد على معدة فاضية

2- العيب التانى مش واضح أوى الـ t1/2 بتاعته 7 ايام هو أن كنت بعتبرها ميزة انى أخدها مرة واحدة فى اليوم بس من ضمن عيوبه انه هيشتغل متأخر أوى t1/2 = 7 days حد عنده تفسير ؟
مرة كنا بنتكلم فى الـ general و قلتلك ان الدوا علشان يبتدى يشتغل لازم يوصل فى الـ plasma لحاجة نسميها Css صح و قلنا قانون لو انت هتبدأ كل يوم بجرعة عادية هتوصل ل Css بعد 4-5 t 1/2 صح مش قلنا الكلام ده

بص بقى على الدوا ده الـ t1/2 بتاعته one week لما أدى انهارده قرص متوقع انه يبتدى يعالج الأعراض بعد شهر
لأ سيبك من الـ storage هى أصلا عندها نقص فأنا بدأتها كتعويض هرمون أديها العلاج انهارده و أقولها احنا قدامنا شهر على بال ما تتحسن الأعراض , ساعتها ممكن أديها دوا تانى بيشتغل بسرعة و بعدين أوقفه , لا هو فى الـ chronic myxedema مفيش خطورة أوى مجاتش عالشهر ده , هى الـ coma بقى اللى مينفعش فيها الدوا ده لازم أدى دوا قوى و سريع اللى هو T3

(# سؤال) علشان أوصل للتركيز ده معناها إن تركيز الدوا فى الـ plasma تقريبا ثابت و هو المطلوب علشان يعمل effect

(# سؤال) ما أنا بعمل ايه بقى كل ما بدى جرعة بتعوض اللى اتكسر فتفضل فى Css يعنى بيعلى مستوى الدوا فى الـ plasma بالتدريج و بعد كده الجزء اللى بيفقد بعوضه بالجرعة اللى هديها

الفكرة بشكل بسيط كده إن أى دوا علشان يبقى ليه biological action لازم يوصل ل Css
- لو انتى مش مستعجله اديه بجرعة صغيرة كل يوم و بعد 4-5 t 1/2 هيوصل للـ Css
- لو انتى فى emergency اديه جرعة كبيرة توصلك ل Css و بعدين تكملى بجرعات صغيرة

لأ مش ملوش effect ممكن نقول ان الـ maximum effect بتاعه من هنا (Css)

2- Liothyronine

المركب التانى اسمه Liothyronine أو L-isomer of T3 , كتاب القسم كاتب كلام كتير أوى بس لو قلنا مزايا و عيوب هيبقى الموضوع أسهل شوية

المزايا

1- المميزة الأساسية بتاعة الدوا ده انه **more potent** four time أقوى عن T4

2- **rapid onset of action** , كانت الـ t1/2 بتاعة L-T4 اسبوع لكن بتاعة L-T3 بتبقى one day فرقت معاك يعنى لما أدى انهارده هوصل ل Css بعد 4-5 أيام

3- **not affected by presence of GIT content** مش كده يعنى أقدر أديه سواء واكل أو لأ و مع iron كله هيشتغل يبقى ديه المزايا

العيوب بتاعته ايه بقى ؟

1- short duration يعنى لازم أدى repeated dose

2- ممكن مستواه فى الـ plasma شوية يعمل ما يسمى ب cardio toxicity , سهلة لو على مستواه شوية أنا عارف إن الـ thyroid hormones بينشط القلب فممكن يدخل العيان فى arrhythmia و angina و Heart failure افتكر المعلومتين دول بقى علشان كتاب القسم قايلك انه مش هيستعمل كروتين , اللى هيستعمل كروتين فى الـ replacement therapy هو الـ T4 , لكن الـ T3 هيستعمل غالبا فى الطوارىء و أكثر حاجة تهمنا هى الـ Myxedema coma و اتفقنا بتاخد IV

(#سؤال) هعمل اللى قولتلك عليه من شوية هدى جرعة IV توصلنى لل Css ممكن أكمل بعدها أقراص , الجرعة فكرتها توصلنى لل Css بسرعة مش هستنى 4 أيام

نبدأ نقرأ الكلام الحلو اللى تحت الـ T3 هتلاقى بيتاخد أحيانا فى حالة بنسميها Acute psychosis واحد جاله psychotic disturbance جاله hallucination و مش عارف الكلام بتاع الـ psychosis ده بس بشكل حاد لقوا فى بعض الحالات ان الـ TSH عالى أو Hypothalamic pituitary axis شغال اوى

يبقى يفيدنى فى ايه الـ T₃ ؟

إنى أعمل negative feed back على TRH و TSH مفهومة يبقى الفكرة هنا مش فكرة replacement أنا مش بدى L-T₃ علشان أعوض نقص الهرمون , أنا بديه فى العيان اللى عنده Acute psychosis علشان أقلل شوية نشاط الـ hypothalamus و الـ pituitary اللى عاملين مشكلة أعراض الـ psychosis

#سؤال هيا المشكلة مش فى الهرمون , الهرمون مبيطلعش أوى , لما كان بيطلع و يعلى و يعمل −ve feed back ماكانش فيه psychosis , هو فى مشكلة فى الـ axis ده بيعلى أوى معاه TRH and TSH بالذات الـ TRH عمل مشاكل على الـ mental activity بتاعة العيان ده بالنسبة للاستعمال

فيه استعمال كمان قبل ما ادى radioactive iodine هنسمع انهارده عن الأيودين المشع ده بيتاخد علشان يعالج الـ cancer بتاع الـ thyroid أو حاجات معينة فى الـ hyperthyrodism بيدوا ساعات قبلها حاجة −ve feed back علشان تقلل الـ TSH لإن الـ TSH هو اللى بيكبّر الورم

فيه نوع من الأورام نقول عليها TSH dependent هيا اللى الـ TSH كتير يكبر حجم الـ tumour , فأنا علشان أقلل حجم الـ tumour قبل ما ادى radioactive iodine نروح ندى T3 يعمل suppressionلل TSH فيخلى حجم

الـ tumor يقل شوية ميحتاجش جرعات كبيرة من الـ radioactive iodine

يبقى ديه الـقصة الـطويلة الـلى مكتوبة تحت عنوان الـ Liothyronine , فيه كذا حاجة كده الـمفروض انهم بيتلغوا بس أنا مش عارف , لو اتلغوا خير و بركة الـلى هم special conditions كده

Thyroid hormone replacement during pregnancy

الـ hypothyrodism فى الـ pregnancy الـموضوع ببساطة أوى انها هتحتاج جرعة أكبر من الـ thyroid hormones صح لسببين

1- انتو عارفين ان الـ estrogen بيزود الـ TBG (thyroxin binding globulin) فأكيد هحتاج جرعة كبيرة علشان الـ free formتبقى عالـية

2- انه بيعدى الـ placenta ففى جزء من الـجرعة الـلى الـأم بتاخدها بتوصل لل fetus فلازم أعمل حسابى و أزود الـجرعة شوية

#سؤالـ لو الـإنزيمات الـمسئولة عن الـ metabolism كويسة ميحصلش أى مشكلة خالـص يعنى مفيش أى # على الـ fetus لو وصلّه thyroid hormones

Prevention and treatment of cretinism and endemic goiter

حكاية الـ cretinism فيه حاجة اسمها endemic goiter هى goiter يعنى ايه اصلا ؟

الـغدة حجمها كبير، independent على الـ function يعنى ممكن تكون normal وممكن hypo وممكن hyper، الـناس الـلى عندهم مشكلة فى الـ iodine عايشين فى الـواحات مثلا و عندهم الـ iodine supply قليل بيبقى عندهم غالـبا T3 و T4 قليلين شويه، فيحصل إيه فى الـ TSH؟! T3 و T4 قليلين يبقى معاهم TSH عالـى شويه يبقى هيعمل إيه فى الـغدة؟! يزود الـ size والـ vascularity مش كده! طبعا الـعيان ده مع الـوقت معرض ل Hypothyroidism بالـذات الـأطفالـ معرضين ل cretinism .

ساعات بيضطروا يحطوا الـ iodine على الـأكل أو الـميه علشان يعوضوا نقص الـ iodine، طبعا مشهور دلوقتى أوى ملح الـطعام iodinated table sodium علشان ميحصلش endemic goiter ولا الـمشكلة الـأسوأ الـلى هى cretinism.

بيشرحلك بقى إن الـ cretinism ممكن يكون iodine deficiency أو خلل فى الـ thyroid علشان أمنعه لازم أدى زى ما قلت من شوية iodine ولازم أعمل حاجه اسمها screening لازم أفحص الـأطفالـ فى الـأماكن ديه علشان لو كانوا hypothyroidism أعالـجهم علطول لإن لو اتأخرت فى علاجهم هيبقى حصل irreversible ← mental & physical retardation وكل الـكلام الـلى إحنا قولنا عليه

الـحاجة الـلى بعد كده اسمها panhypopituitarism

مهياش مهمه فى الـفارما بس الـمقصود بيها pan يعنى total يعنى كل الـهرمونات الـلى طالـعة من الـ pituitary قليلة طبعا بما فيهم TSH فعندى مشكلة فى الـ thyroid و عندى كمان مشكلة فى الـ ACTH فالـعيانه ديه محتاجه

thyroid replacement ومحتاجه steroid replacement محتاجه glucocorticoid لإن كمية الـ cortisone عندها أقل

الـ Myxedema coma

بيتهيالـى قلنا فيها كل حاجه
بتحصل فى الـ adult اللـى اتعرضوا ل stress أو اتعرضوا ل ##

حالـة emergency مش هينفع أديها أقراص لإن مفيش امتصاص، استخدم الـ T3 لإن هو الـأقوى والـأسرع وبندى معاه حاجه اسمها supportive care ← يعنى الـعيانه نعوضها بالـحراره ندفيها، ###### ولازم أدى معاها corticosteroid لإن الـعيانه ديه غالـبا بيبقى عندها نقص فى الـ adrenocortical axis فلو اديتها thyroid hormone لوحده تدخل فى acute insufficiency تدخل فى حاجه اسمها acute addisonian crisis فعلاجها إنى أدى thyroid مع corticosteroid.

سؤالـ: هتزود ليه بقى؟

لأنها بتعمل نوع من الـــmetabolism عالـى فبدأت شوية الـهرمون اللـى عندها تتكسر، يعنى شوية الــcortico steroids اللـى بيطلعوا يتكسروا فكأنك زودت مشكلة نقص الــCortisone؛ فلازم أعمل replacement للاتنين.

ده بالـنسبة للـmyxedema coma، كده حط خط وانسى اللـى فات.

سؤالـ: اللـى إحنا قلناه من شوية إنه بيقلل الــTBG، هل ده يخليه يعمل overdose؟

لأ دى مش مشكلة لأن إحنا بنعمل follow up باستمرار وclinically بقى يعنى لو بدأت تدخل فى مشاكل hyperthyroidism يبقى لازم نقلل الـجرعات، هى الـجرعات معروفة، يعنى عشان أعالـج myxedema coma بدى كذا mg لمدة كذا وبعمل follow up وأعمل فى حسابى الـحاجات اللـى قلناها فى أول الـحصة اللـى بتعلى وتقلل .. نروح بقى للعنوان الـأهم:

ANTI-THYROID DRUGS

فيه عنوان أقوى من كده شوية، اللـى هو treatment of hyperthyroidism ..

إنتو عارفين شكل العيانة اللـى عندها hyperthyroidism مش كده؟

مشهورة أوى، اللـى هى ممكن يكون فيه exophthalmos أو Grave's disease، لكن مش دايمًا يعنى، وعندها tachycardia زى ما قلنا من شوية مع احتمالـات arrhythmia أو angina أو heart failure.

كل ده سببه إيه؟

الـهرمون عامل upregulation و supersensitivity على الـbeta receptors بتاعة الـقلب.

عندها كمان دايمًا إحساس زايد بالـحرارة (intolerant to heat) علشان الـBMR الـعالـى، وعندها دايمًا appetite عالـية ومع ذلك بتفقد الـوزن، ودايمًا عصبية وعندها tremors و insomnia، والـشكل بقى بتاع الـthyrotoxicosis.

طبعًا أحسن علاج للعيانين دول هو الـsurgery بس مش علينا فى الـفارما طبعًا، بنعمل حاجة اسمها subtotal thyroidectomy، يعنى ماشلتش كل الـthyroid، بشيل معظمها بس وأسيب جزء عشان ماتقلبش من hyper لـhypo، وبسبب الـجزء الـلى embedded فيه الـparathyroid glands عشان ما تدخلش مننا فى مشكلة hypoparathyroidism، طبعًا مش علينا دلوقتى الـكلام ده، ده جراحة.
الـلى علينا فى الـفارما هو الـantithyroid drugs ..

إحنا بنقسمهم فى الـفارما الـى 5 مجموعات:

1 -Thioamides

أهم مجموعة فى الـطب وفى الـمذاكرة مجموعة اسمها Thioamides، هنسمع عنها إن شاء الـله كل حاجة دلوقتى، دى فعلًا بتتاخد كعلاج للـhyperthyroidism.

2- Iodides

الـIodine أو الـIodide - وأعتقد لو كنا ركزنا من أول الـحصة الـنهاردة هنعرف ده - إحنا كنا بنعمل إيه؟ بدى الـIodine بجرعة أعلى أوى من الـلى موجودة فى الـdiet الـلى إحنا قلنا عليها superphysiological أو pharmacological doses.

الـهدف منها إيه؟

الـهدف إننا نمنع الـorganification أو نقلله، وبتقلل الـrelease وتقلل الـeffect بتاع الـTSH فتقلل الـsize والـvascularity.

هل ينفع كعلاج دائم؟

لأ؛ لأن بعد أسبوعين هيحصل adaptation وتبدأ الـthyroid تاخد الـiodine الـزيادة ده وتدخلنا فى hyperthyroidism.

3- Radioactive iodine

فيه حاجة اسمها radioactive iodine، أو I^{132}، ده diagnostic، بيتاخد عشان أشخص بيه مشاكل الـthyroid، وفيه نوع الـلى بيدمر بقى الـلى اسمه I^{131}.

فكرته إيه؟

الـعيان بيبلعه ويروح يتركز فى الـthyroid ويبدأ يطلع حاجة اسمها beta particles الـلى بتعمل تدمير

للـfollicular cells، دى فكرته مبدئيًا، هو ليه مشاكل كتير بس ده حل أخير لعلاج الـhyperthyroidism.

4- Symptomatic treatment

الـsymptomatic treatment بيبقي بالـbeta blockers.

هل دى هتحول العيان الـhyper لـhypo؟

مستحيل، هى كل فكرتها إنها تقلل الـmanifestations، بالذات الـcardiovascular، ولو كان الـBB ده lipid soluble يبقى هيقلل كمان مشاكل الـCNS.

فاكرين الـPropranolol؟ ده كان من ضمن الحاجات اللى بيعملها إنه بيقلل الـCNS activity، يبقى لما باخد الدوا ده بقلل الأعراض بتاعة القلب والـCNS.

5- Ionic inhibitors

دى مجموعة بقت obsolete، اعرفها بس عشان الـMCQ، حاجة اسمها Ionic inhibitors، وهما دوايين: دوا اسمه thiocyanate K والتانى اسمه Perchlorate.

من اسمهم كده فكرتهم إيه؟

فاكرين أول خطوة فى تكوين الـthyroid hormones كانت إيه؟ Iodide trapping، كانت محتاجة energy وcarrier، لما أدى حاجة شبه الـIodide يحصل competition على الـcarrier فتكون النتيجة إن الـIodide مادخلش فبالتالى ميتكونش thyroid hormones.

فهمتوا الفكره ياجماعه , فكرته عباره عن competition مع الـ carrier يقلل دخول الـ Iodide وبالتالي أمنع تكوين الـ thyroid hormone
الأدويه ديه علشان حصل معاها high incidence of aplastic anemia الناس اللي أخدوها كتير منهم دخلوا في fatal aplastic anemia فوقفوهم خلاص بقوا من الحاجات الـ obsolete في الطب .
نيجي بقى الكبيره هتتذاكر كويس أوي إحنا طبعا بنحب نذاكر كل حاجه بس لو أتزنقت وقدامك إختيار واحد في الـ thyroid يبقى هو ده

الـthioamide

مش تنشين ولا حاجه أنا بقولك على نسبه إحتمال وجوده في الإمتحانات ,
الـthioamide عندنا فيهم 3 أسامي :, دوا اسمه carbimazole ومكتوب عندك انه prodrug يعني لازم يعدي على الـ liver علشان يتحول لـActive metabolite
الـ active metabolite ده اسمه methimazole يبقى ايه الفرق بين الـ carbimazole والـmethimazole؟
الـ carbimazole محتاج activation لكن الـ methimazole ← active .
طيب سؤال شفوي غلس مين العيان اللي مش هكتب ليه carbimazole ولازم ياخد الـ methimazole على طول؟
اللي عنده liver impairment ما هوا الـ liver لو مش شغال مش هقدر أحول الـ prodrug into active

.metabolite

الـدوا الـتالـت اسمه propylthiouracil فيه حرف I على فكره ناقص في الـاسبيلينج .. اختصارها على فكره PTU.. إختصار معترف بيه ممكن تستخدمه لو نسيت ,.

الـأدويه ديه synthetic الـ origin *

الـكيمياء ماتهمناش مصنوع من thiouracil derivative.

الـلي يهمنا بقى فيهم الـلي جاي

Pharmacokinetics

←Absorption

لما بيتاخدوا oral ← they are well absorbed بس ممكن يتاخد كمان I.V لكن الـطريقه الـمشهوره ليها oral administration.

(سؤالـ) بالـضبط إيه الـلي يخليني استعمل carbimazole ما عادش موجود في معظم دول الـعالـم بتستعمل methimazole على طول ,.. عندنا في الـكتاب بس هو فعلا ما عادش حد بيسعمل الـ carbimazole لأن أنا عندي active metabolite بديه وخلاص بدل ما أستنى يتحول ل active form ده بالـنسبه لل absorption .

الـجزء بتاع الـ distribution ←

-فيه كذا نقطه مهمه أوي , سيبك من انهم بيعدوا الـ BBB ملهاش قيمه أوي ,

-الـنقطه الـمهمه فيهم ماسكين على الـ plasma protein ويقالـ حسب معظم الـكتب إن الـ propylthiouracil ← the most highly bound to plasma proteins, يبقى هما ماسكين على الـ PB وبالـذات الـPTU و هقولك إيه حكمتها

-الـجزء الـثالـث في الـ distribution ← they can pass placental barrier.

فكر فيها بقى أم hyperthyroid بتاخد دواء يقلل تكوين الـ thyroid ويوصل لل fetus .. يبقى ممكن الـطفل يتولد ب cretinism صح , أقلل واحد ضررا هو الـ PTU اشمعنى ؟ علشان أكتر واحد ماسك على الـ plasma protein ,.. كتاب الـقسم كاتب معلومتين قالـك هنا can't pass placental barrier بقلب جامد ### ولما نزل تحت في الـجدول قالـك less entry to placenta وده الـكلام الـأدق , يعني ميعديش خالـص ديه حاجه وهميه شويه هو بيعدي بس أقل بكتير جدا من الـمجموعه الـلي فيه الـ carbimazole و methimazole ده كده الـ distribution.

الـ fate بتاعه :-←

أنا عرفت إن الـ carbimazole بيتحول ل methimazole بيتكسروا في الـ liver وخلي بالـك they are excreted in urine and breast milk إذا ما كانتش واضحه ياريت توضحلنا إن الـمجوعه ديه are partially excreted in breast milk هتعمل مشكله إيه بقى؟

واحده عندها hyperthyroidism وبتاخد الـأدويه ديه وبترضع هيعدي مع الـ breast milk ويعمل fetal hypothyroidism أو cretinism فأمن واحد فيهم الـلي هو الـ PTU الـلي هو في الـحوامل و في الـ lactation ,الـأتنين لتانيين لا يستخدموا , الـ PTU ده الـلي بيستخدم لسبب واحد انه ما بيعديش أوي لأنه bound to plasma protein.

نبص بقى على الـ mechanism of action وركز معانا كده شويه

وبسرعه بقى الـخطوات بتاعت تصنيع الـ thyroid hormone علشان هوا ده مكان شغلهم

1) Iodide Trapping.

2) oxidation of Iodide الـى Iodine بإنزيم اسمه peroxidase.

3) organification of Iodine يعني يتشبك على tyrosine ويديني حاجه اسمها MIT و DIT.